

Année 1955

N°

26

T H E S E

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

—O—

p a r

C O L O M B A N I Jacques

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 14 Janvier 1926 à Bois-Colombes (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le :

Titre :

VARIATIONS DU TEMPS DE QUICK ET DE SES COMPOSANTS
(PROACCELERINE, PROCONVERTINE, PROTHROMBINE VRAIE)
AU COURS DES LEUCOSES

—O—

Président :

Professeur CHEVALLIER

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : C O L O M B A N I

Prénom : Jacques

Date de la soutenance :

N°

1

COLOMBANI Jacques
Variations du temps de Quick
et de ses composants (proac-
célérine, proconvertine, pro-
thrombine vraie) au cours
des leucoses.
PARIS Dact. In 4° 39 p.
Thèse Méd. Paris 1955
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1955

2

COLOMBANI Jacques
Variations du temps de Quick
et de ses composants (proac-
célérine, proconvertine, pro-
thrombine vraie) au cours
des leucoses.
PARIS Dact. In 4° 39 p.
Thèse Méd. Paris 1955
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1955

3

COLOMBANI Jacques
Variations du temps de Quick
et de ses composants (proac-
célérine, proconvertine, pro-
thrombine vraie) au cours
des leucoses.
PARIS Dact. In 4° 39 p.
Thèse Méd. Paris 1955
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1955

4

COLOMBANI Jacques
Variations du temps de Quick
et de ses composants (proac-
célérine, proconvertine, pro-
thrombine vraie) au cours
des leucoses.
PARIS Dact. In 4° 39 p.
Thèse Méd. PARIS 1955
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1955



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552212_0018

Année 1955

N° _____

T H E S E

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

-O-

p a r

C O L O M B A N I Jacques

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 14 Janvier 1926 à Bois-Colombes (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le :

Titre :

VARIATIONS DU TEMPS DE QUICK ET DE SES COMPOSANTS
(PROACCELERINE, PROCONVERTINE, PROTHROMBINE VRAIE)
AU COURS DES LEUCOSES

-O-

Président :

Professeur CHEVALLIER



DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BRINDEAU, CADENAT, CARNOT, CHATROL, CHEVASSU, CHIRAY
CLERC, DELBET, GOUGEROT (H.), GUILLAIN, HARVIER, LAUBRY, LEMAITRE,
LEMERRE, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MULON,
OLIVIER (E.), OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET
(membre de l'Institut)

ASSÉSSEUR..... Jean VERNE

I - PROFESSEURS

Anatomie.....	CORDIER (G.)
Anatomic Pathologique.....	DELARUE (A.)
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports...	CHAULET-BERT (P.)
Biologie Médicale.....	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale.....	HUGUENIN (R.)
Carcinologie.....	OBERLING (C.)
Chimie médicale	N....
(Hôtel-Dieu.....	BRCCQ (P.)
Cliniques (Broussais.....	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Chirurgicales (Salpêtrière.....	MONDOR (H.)
(Cochin.....	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique.....	MERLE D'AUBIGNE (R)
Clinique de cardiologie.....	DONZELOT (E.)
Clinique de Chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M)
Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire.....	MONOD (R)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E)
Clinique de neuro-chirurgie.....	PETIT-DUTAILLIS (D)
Clinique de Puériculture.....	LELONG (M)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	DEGOS (R)
Clinique des maladies du sang.....	CHEVALLIER (P)
Clinique des maladies du système nerveux.....	ALAJOUANINE (T)
Clinique des maladies des enfants.....	DEBRE (R)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentale et de l'encéphale.....	DELAY (J)
Clinique gynécologique.....	FUNCK-BRENTANO (P)
(Hôtel-Dieu	BENARD (H)
Cliniques (Bichat.....	LAMOCHE (G)
Médicales (Cochin.....	MOREAU (R)
(Broussais.....	DE GENNES (L)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique.....	JUSTIN-BESANCON (L)
Clinique médicale prophédeutique.....	PASTEUR-VALLERY-RADOT (L)
Clinique Médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition.....	BOULIN (L)

Clinique	{Tarnier.....	LANTUEJOUL (P)
Ophtalmologiques	{Lameloque.....	LEVY-SOLAL (L)
	{Port-Royal.....	LACOMME (M)
Clinique ophtalmologique.....		VELTER (E)
Clinique oto-rhino-laryngologique.....		AUBIN (A)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel).....		RICHEP (C)
Clinique psychiatrique infantile.....		HEUYER (C)
Clinique rhumatologique et sociale.....		COSTE (F)
Clinique stomatologique.....		DECHAUME (H)
Clinique thérapeutique chirurgicale.....		SENEQUE (J)
Clinique thérapeutique médicale.....		LEMAIRE (A)
Clinique urologique.....		FEY (B)
Embryologie.....		CIROUD (A)
Génétique.....		LAMY (M)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie.....		MOUQUIN (M)
Histologie.....		CHAMPY (C)
Hygiène et Clinique de première enfance.....		CATHALA (J)
Hygiène et Médecine préventive.....		JOANNON (C)
Médecine du travail.....		DESOILLE (H)
Médecine Légale.....		PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....		GAILLARD (H)
Pathologie chirurgicale.....		MENEGAUX (G)
Pathologie exotique.....		LAVIER (C)
Pathologie expérimentale et comparée.....		LENEGRE
Pathologie Humorale et immunologique expérimentale (Chaire à titre personnel).....		MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale.....		BARIETY (M)
Pathologie et thérapeutique générales.....		GARCIN (J)
Pédiatrie sociale.....		MARIE (J)
Pharmacologie et matière médicale.....		HAZARD (R)
Physico-Chimie médicale (Chaire à titre personnel).....		DOGNON (A)
Physiologie.....		BINET (L)
Physique médicale.....		STROHL (A)
Radiologie médicale.....		DESGREZ (H)
Technique chirurgicale.....		MOULONGUET (P)
Thérapeutique.....		TURPIN (R)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE
MAÎTRES DE CONFÉRENCES-AGREGÉS et AGREGÉS

Anatomie.....	(DEBEYRE J
Anatomie Pathologique.....	(DELMAS A Pr.s.ch. (N... (GAUTHIER-VILLARS (MlleP. Pr.s.ch. (BUSSER F (GUYGOU C (FASQUELLE R (NEVOT A (BOURLIERE F (ETTORI J Pr.s.ch. (JAYLE M.F. Pr.s.Ch. (SCHAPIRA G (DUPERRAT F (BULLIARD H Pr.s.ch. (COUJARD R (N...
Bactériologie.....	
Biologie Médicale.....	
Chimie Médicale.....	
Dermato-Syphiligraphie.....	
Histologie.....	

Hydrologie.....	DEBRAY C
Hygiène.....	BOYER J
	(DEPARIS M
Médecine Légale et du Travail.....	DEROBERT L
	(GAULTIER M
	(HADENGUE A
Neuro-Chirurgie.....	DAVID M
Neurologie	EEZE (S. de)
Obstétrique.....	GRASSET J
	(LEPAGE F
	(MAYER M
	(MERCIER R
	(MORIN P
	(RAVINA J
	(VARANCOT J
Ophtalmologie.....	OFFRET G
	(DESVIGNES P
Orthopédie.....	
Oto-Rhino-Laryngologie.....	HALPHEN E Pr.s.ch
	(AUBRY M
	(MADURO R
Parasitologie.....	BRUMPT L
	(CHABAUD A
Pathologie chirurgicale.....	ABOULKER F
	(BAUMANN J
	(GOSSET J
	(HUGUIER J
	(LAURENCE G
	(LEGER L
	(LORTAT-JACOB J
	(OLIVIER Cl
	(PADOVANI P
	(POILLEUX M
	(ROUX M
	(RUDLER (J.C.)
	(VERNE (J.M.)
Pathologie expérimentale.....	N...
Pathologie Médicale.....	BERNARD J
	(BOUDIN G
	(CASTAIGNE P
	(COMTE M
	(DECOURT J
	(DMART A
	(DREYFUS Gilbert
	(FAUVERT R
	(HAMBURGER J
	(KOURILSKY R
	(LAMOTTE M
	(LAROCHÉ C
	(MILLIEZ P
	(PEQUIGNOT H
	(PERRAULT M
	(RAMBERT P
	(THIEFFRY St
	(TURIAT J
Pédiatrie	JOSEPH R
	(LAFLANE R
	(N.....

Pharmacologie.....	LEVY Mlle J. Pr.s.ch. (CHEYMOL J.H. Pr.s.ch.
Physiologie.....	PARGETON D. Pr.s. ch. (PARROT J.L.
Physique Médicale.....	DJOURNO A. Pr.s. oh. (GOUGEROT L
Pneumo-phtisiologie.....	KREIS B
Psychiatrie.....	BARUK H
Psychiatrie infantile.....	MICHAUX L
Stomatologie.....	CERNEA (CHAPUT Mme A
Thérapeutique.....	PERRAULT (chargé de l'enseignement
Urologie.....	KUSS R

III - PROFESSEURS HONORAIRES
ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
pour le service des Examens.

MM. BRINDEAU (A) (Obstétrique), CAPELLIER (J) (Clinique Chirurgicale),
LE LORIER V (Obstétrique), VAUDESCAL (R) (Obstétrique).

IV - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.

Clinique Chirurgicale.....	AMELINE A PATEL J SICARD A
Clinique Médicale.....	BROUET G CACHERA R HAGUENEAU M Pr.s.ch. MARCHAL G SOULIE E
Clinique Obstétricale.....	ECALLE G
Clinique Ophtalmologique.....	RENARD G
Clinique Urologique.....	COUVELAIRE R

Secrétaire Général de la Faculté.....	MOREL J
Secrétaire	Mlle CHAINTREUIL G

Conservateur, chargé de la direction.....	Docteur HAHN A
Conservateur.....	Mlle GOICHON
Bibliothécaires.....	Mlles DUMAIRE P, LE NOIR G, LITIN F, QUIEVREUX E.

Par délibération en date du 9 Déc. 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leur auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma mère ,

A mon frère .

A notre maître, le Professeur Paul CHEVALLIER

qui nous a permis de faire
ce travail.

A notre ami M. S A M A M A

Chef de laboratoire à la Faculté
qui nous a aidé et guidé.

A Mademoiselle L E H A Y A R I E

Dont la collaboration nous a été précieuse.

VARIATIONS DU TEMPS DE QUICK

ET DE SES COMPOSANTS

(PROACCELERINE, PROCONVERTINE, PROTHROMBINE VRAIE)

AU COURS DES LEUCOSES .

- I N T R O D U C T I O N -

Un allongement du temps de Quick a été signalé à diverses reprises au cours des différentes formes de leucoses, et particulièrement au cours des leucoses aigües . Toutefois, aucune étude d'ensemble sur ce point particulier n'a encore été entreprise, et surtout l'étude des différents facteurs qui sont mesurés par le temps de Quick classique n'a été qu'ébauchée.

Nous nous proposons donc dans le présent travail, d'étudier les modifications du temps de Quick et de ses composants au cours des leucoses.

Nous résumerons d'abord l'état actuel des connaissances sur le temps de Quick et ses composants (proaccélérine, proconvertine, prothrombine vraie) .

Nous étudierons ensuite les cas où l'on observe un allongement du temps de Quick et la signification de cet allongement.

Puis nous comparerons les hémorragies observées au cours des syndromes dysprothrombiques et celles observées au cours des leucoses, et les conclusions que l'on peut en tirer.

Nous verrons ainsi que les hémorragies des leucoses, comme il a déjà été démontré, sont en rapport avec un syndrome hémogénique et que le syndrome dysprothrombique n'est pas responsable de ces hémorragies.

Après avoir résumé les travaux portant sur notre sujet, nous exposerons les résultats de notre étude de 41 cas de leucoses suivies à la clinique des Maladies du sang à Paris.

Enfin, nous verrons quelle origine on peut attribuer à ce syndrome dysprothrombique des leucoses.

- TEMPS DE QUICK ET SES COMPOSANTS -

La mesure du temps de Quick est actuellement une épreuve de routine de tout laboratoire normalement outillé. Relativement simple dans son exécution, c'est une des épreuves les plus couramment demandée -chez les malades qui saignent- chez les hépatiques, comme test d'insuffisance cellulaire, au besoin en pratiquant l'épreuve de charge en vitamine K - au cours des traitements par les anticoagulants dérivés de l'oxycoumarine comme contrôle de l'efficacité du traitement, et comme guide quant à la dose d'entretien à administrer.

C'est le temps de coagulation d'un plasma citraté mis en présence d'un excès de thromboplastine (extrait acétonique de cerveau) et recalcifié par une concentration optima en ions Calcium.

Selon Quick, ce temps est fonction de la teneur du plasma considéré , en prothrombine.

Le rôle de cette prothrombine est clairement démontré par le schéma de Moravitz selon lequel :

PROTHROMBINE

↓
donne

en présence de
+ thromboplastine
+ Ca^{++}

THROMBINE

+

FIBRINOGENE —————→ FIBRINE

On voit l'importance de la prothrombine dans ce schéma qui doit d'ailleurs être modifié comme on le verra plus loin.

La prothrombine est une globuline du plasma migrant avec les γ globulines, glycoprotéide précipité par le sulfate d'ammonium à 33-50% de saturation, adsorbable par le sulfate de Baryum : traversant les filtres à 20% d'amiante, détruite par 30 mm. à 56°.

Son origine est hépatique, et sa synthèse exige à la fois l'intégrité de la cellule hépatique et la présence de vitamine K. Ces deux faits expliquent : la valeur du taux de prothrombine comme test d'exploration hépatique, le test de Koller, l'allongement du temps de Quick au cours des traitements par des dérivés de la dicoumarine.

En effet, l'abaissement du taux de prothrombine est un signe précoce d'atteinte hépatique, toutefois une cause d'erreur peut se rencontrer chez des malades présentant un trouble de l'absorption intestinale de la vitamine K. Une nouvelle mesure du temps de Quick doit alors être pratiquée après quelques jours d'administration de vitamine K par voie parentérale, dans le cas d'une carence d'absorption le taux de prothrombine s'élève après ce traitement, dans le cas d'une atteinte hépatique le taux de prothrombine reste inchangé.

Il est à remarquer que dans ces cas de carences vitaminiques, la correction est beaucoup plus rapide et plus complète lorsque l'on utilise la vitamine K₁ naturelle plutôt que les vitamines K de synthèse.

L'action des anticoagulants type dicoumarine, est l'exemple d'une action anti-vitamine K.

On peut admettre avec Quick et Collentine que la vitamine K se comporte comme un coenzyme qui s'unissant à un apoenzyme forme la diastase nécessaire à l'élaboration de la prothrombine.

Les anticoagulants dérivés de la dicoumarine se substituent à la vitamine K, probablement grâce à une analogie de structure, et constituent avec l'apoenzyme un complexe inactif.

De ces faits découle une application pratique : l'administration de vitamine K₁ intra veineuse à un sujet soumis à un traitement par la dicoumarine permet un rétablissement assez rapide d'un taux de prothrombine élevé.

Comme nous l'avons dit, Quick considéra d'abord que ce temps de coagulation en présence d'excès de thromboplastine était fonction de la concentration du plasma considéré en prothrombine. Ultérieurement diverses considérations amenèrent à modifier ce point de vue et à admettre que le temps de Quick mesure l'activité prothrombinique du plasma : cette activité prothrombinique étant déterminée par 3 facteurs au moins agissant selon leur concentration :

- la prothrombine vraie,
- la proaccélérine ou facteur V de Koller
- la proconvertine ou facteur VII de Koller

Les faits qui amenèrent à l'individualisation de ces 3 facteurs sont les suivants :

- 1- Un plasma oxalaté est abandonné à + 4° , le temps de Quick s'allonge.
- 2- Un plasma de malade traité par la dicoumarine présente un temps de Quick allongé.
- 3- Le mélange de ces deux plasmas à temps de Quick long présente un temps de Quick normal.

On distingue ainsi un facteur qui s'altère par vieillissement, c'est la prothrombine A ou labile factor de Quick, le facteur Vou proaccélérine de Owren .

Un deuxième facteur , est stable, résistant au vieillissement, mais diminue dans le plasma des malades traités par le dicoumarol. C'est la prothrombine B de Quick, le facteur VII de Koller ou proconvertine de Owren.

Ce deuxième facteur serait analogue à la prothrombine vraie, un caractère particulier les distingue :

la prothrombine vraie est normalement consommée au cours de la coagulation, et ne se retrouve dans le sérum qu'à un taux inférieur à 10% du taux initial dans le plasma,

alors que la proconvertine n'est pas consommée au cours de la coagulation et se retrouve donc intégralement dans le sérum après coagulation , parfois même paradoxalement plus active que dans le plasma.

Dans le sérum on lui donne le nom de convertine.

Ces notions ont été confirmées par la description de cas cliniques, de déficits en proconvertine et en proaccélérine : déficits congénitaux, et souvent familiaux.

On peut donc dès à présent résumer les propriétés des trois facteurs :

- pour la prothrombine vraie : ces propriétés ont déjà été énumérées, ajoutons seulement que la prothrombine vraie est consommée au cours de la coagulation, et ne se retrouve normalement dans le sérum qu'à l'état de traces.
- le facteur V ou proaccéléline, est une pseudo-globuline ; précipité par le sulfate d'ammonium 33-50% de saturation ; non adsorbé par le sulfate de baryum ; traverse les filtres à 50% d'amiante, détruit par chauffage à 56° pendant 3 minutes, sensible au vieillissement.

Existe dans le sérum sous forme d'accéléline à un taux inférieur à celui observé dans le plasma, la proaccéléline est donc consommée au cours de la coagulation : le taux résiduel moyen étant d'environ 10%.

Tout comme les deux autres facteurs le facteur V semble trouver son origine dans le foie, contrairement aux deux autres facteurs, il n'est pas modifié dans son taux par les dérivés de l'oxycoumarine, ni par la vitamine K1.

- le facteur VII, est une α -globuline ; adsorbable par le sulfate de baryum, retenu par les filtres à 20% d'amiante ; détruit par le chauffage à 56° pendant 3 minutes ; stable à basse température (+4°C.) pendant 3 semaines. Son origine est hépatique, son taux est diminué par l'administration de dicoumarine, sa synthèse exige la présence de vitamine K.

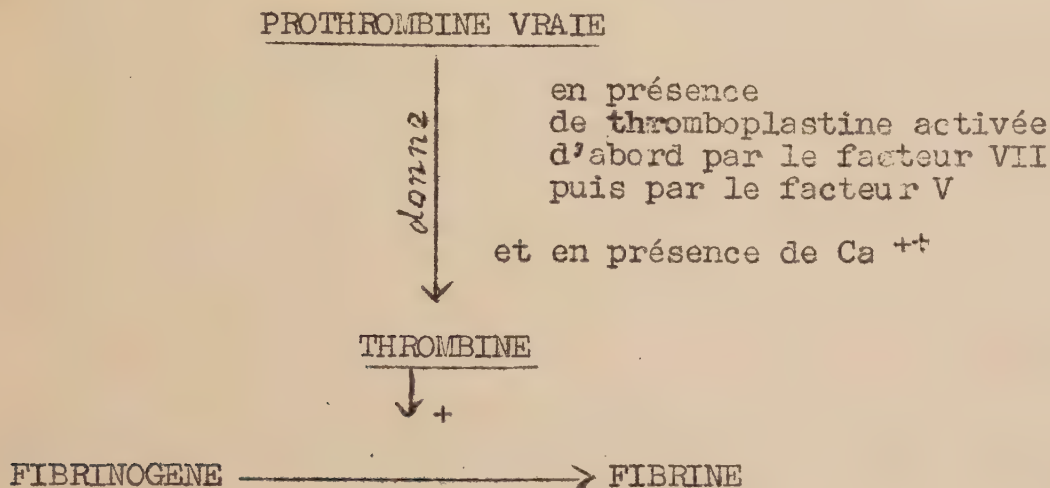
Comme il a déjà été dit, le facteur VII n'est pas consommé au cours de la coagulation et se retrouve dans le sérum.

Ainsi donc le temps de Quick mesure le pouvoir coagulant du plasma, en dehors des facteurs thromboplastiniques : ce pouvoir coagulant dépendant des 3 facteurs cités.

La place des deux facteurs V et VII dans le schéma général de la coagulation reste hypothétique. Ils peuvent être considérés comme des activateurs de la transformation de la prothrombine en thrombine, puisque contrairement à la prothrombine ils ne sont pas des pré-cursors d'une nouvelle substance utilisée dans la coagulation (ce que la prothrombine vraie est puisqu'elle est le matériel à partir duquel apparaît la thrombine).

Une hypothèse possible admet que ces deux facteurs sont des activateurs de la thromboplastine plasmatique, cette activation jouant d'abord pour le facteur VII ensuite pour le Facteur V.

Le schéma de Moravitz pourrait donc être ainsi modifié :



De ce qui précède on pourrait déduire que ces trois facteurs mériteraient d'être dissociés puisqu'en fait la prothrombine garde la place importante que Quick lui avait donnée et que les deux autres facteurs se placeraient au rang d'activateurs de la transformation de la prothrombine en thrombine, par l'intermédiaire de la thromboplastine plasmatique.

En fait, ces trois facteurs méritent d'être considérés encore ensemble, parce que la technique initiale de Quick mesure toujours leur activité conjointe, parce que des analogies existent entre eux :

- origine hépatique des trois facteurs,
- modifications du facteur VII et de la prothrombine vraie par la dicoumarine et la vitamine K1.

Toutefois le dosage séparé de chacun des trois facteurs présente dans certains cas un réel intérêt et constitue un notable progrès dans la connaissance des mécanismes de la coagulation.

Le principe de ces dosages est le même que celui du temps de Quick : on apporte en excès tous les facteurs sauf celui que l'on veut doser : la concentration du facteur manquant est déterminée comparativement à un témoin qui par définition en renferme 100%. En diluant le plasma témoin, on définit des temps correspondant à 50% , 25%, 12,5% du facteur considéré. Des courbes d'étalonnage peuvent être ainsi établies, en utilisant pour ces courbes des coordonnées bilogarithmiques on obtient des droites dont la pente est constante pour un facteur donné, même avec des lots de réactifs différents.

De la pente de ces courbes , ainsi que de l'étude du temps de Quick et de ses composants dans diverses espèces animales (P. de Nicola) on peut conclure que les 3 facteurs n'influencent pas également le temps de Quick.

Le facteur dont le déficit se fera le plus sentir en allongeant notablement le temps de Quick est la Proconvertine . Un déficit même modéré se traduira par un allongement du temps de Quick . La prothrombine et le facteur V peuvent être diminués modérément sans que le temps de Quick soit notablement allongé.

Mais à l'inverse, à un temps de Quick allongé correspond toujours un déficit de l'un ou de plusieurs des 3 facteurs.

Comme nous l'avons dit le principe du dosage est toujours le même :

apporter tous les facteurs en excès, sauf celui à mesurer.

- Lors du dosage de la prothrombine vraie on apportera donc : le facteur V en excès (plasma oxalaté traité par le sulfate de Baryum)
: le facteur VII en excès (sérum normal vieilli)
- pour doser le facteur VII on apporte le facteur V et la prothrombine en excès, qui existent tous deux en quantité suffisante dans du plasma de boeuf filtré.
- pour doser le facteur V on ajoute comme source de prothrombine et de facteur VII du plasma oxalaté vieilli.

Les techniques utilisées dans la présente étude sont celles de la clinique des maladies du sang, correspondant à celles décrites par Owren et ses collaborateurs.

- ALLONGEMENT DU TEMPS DE QUICK ET SA SIGNIFICATION -

A L'allongement du temps de Quick correspond le syndrome dysprothrombique défini par P. Chevallier , le temps de coagulation classique peut se trouver normal ou allongé selon l'importance de l'atténuation de l'activité prothrombinique. Les autres épreuves classiques, temps de saignement, nombre de plaquettes, rétraction du caillot, signe du lacet, sont normales.

Ce syndrome dysprothrombique relève essentiellement de 4 étiologies principales :

- 1- la déficience congénitale , très rare,
- 2- l'insuffisance cellulaire hépatique,
- 3- la carence en vitamine K
- 4- le traitement anticoagulant par la dicoumarine
- 5- Il faut également faire une place aux allongements du temps de Quick dus à la présence d'inhibiteurs.
- 6- En outre certaines affections malignes et les leucoses s'accompagnent souvent d'une diminution de l'activité prothrombinique.

La destruction des 3 facteurs intervenant dans le temps de Quick a montré que, à chacune de ces étiologies pouvaient correspondre diverses atteintes de chacun des 3 facteurs.

1) Déficiences congénitales :

Très rares, ont cependant été décrites pour chacun des 3 facteurs isolément .

- a) Les Hypoconvertinémies sont les moins rares de ces déficiences congénitales : le temps de Quick est constamment très allongé, le déficit porte sur la seule convertine, les deux autres facteurs sont normaux.

Le tableau clinique réalisé est variable en gravité d'un cas à l'autre :

- tantôt l'hypoconvertinémie est précoce et grave, se traduisant dès la naissance par des hémorragies multiples, de la peau, des muqueuses, du nez, hémorragies viscérales. L'évolution est très grave.
- d'autrefois, l'hypoconvertinémie est tardive et froide, parfois légère, avec des saignements minimes et espacés, parfois même cliniquement latente chez des parents de malade présentant une forme franche.

La correction du trouble, nécessaire en cas d'hémorragie, n'est obtenue que par des perfusions de sang, de sérum ou de plasma. La correction n'est obtenue qu'avec des doses importantes, elle est très éphémère (quelques heures).

b) Hypoprothrombinémie congénitale :

Alors qu'initialement avaient été considérés comme hypoprothrombinémie congénitale toutes les dysprothrombies permanentes, depuis la distinction des trois facteurs un seul cas certain d'hypoprothrombinémie vraie a été décrit : celui de Biggs et Douglas en 1952.

Là encore, les deux autres facteurs sont normaux, la vitamine K1 sans action. Les perfusions de plasma seules ont un effet correcteur minime et transitoire.

c) L'hypoaccélélinémie congénitale :

sensiblement aussi fréquente que l'hypoconvertinémie (= parahémophilie de Owren 1947) ainsi nommée parce que dans ce cas initial le T.C. était fortement allongé. Les cas décrits présentent un caractère familial.

2) Insuffisance hépatique :

L'étude analytique du temps de Quick au cours de l'insuffisance hépatique est d'un grand intérêt.

Un travail récent de Alagille, Hartmann, Fauvert, précise les résultats de cette étude. Le temps de Quick est fréquemment et notablement allongé au cours des atteintes hépatiques sévères, mais surtout au cours des hépatites chroniques où la cellule hépatique est gravement et définitivement lésée.

Cette diminution de l'activité prothrombique est en rapport avec un déficit en proconvertine qui est le premier à apparaître, puis le taux de prothrombine vraie est diminué. Enfin lorsque le taux de proaccélérine baisse à son tour, c'est le signe d'une atteinte profonde de la cellule hépatique, notamment au cours des ictères graves.

On peut donc dire que la baisse du taux de proconvertine et de prothrombine a une valeur diagnostique d'atteinte hépatique, et que l'effondrement du taux de proaccélérine a une valeur pronostique, traduisant une évolution terminale.

Chez de tels malades la vitamine K est sans effet correcteur.

3) Carence en vitamine K :

Chez le nouveau-né se trouve réalisée une véritable carence d'apport.

Même en l'absence de toute hémorragie, on observe une évolution particulière du taux de prothrombine de 60-70% à la naissance, il tombe à 15-30% vers le 3ème jour et remonte ensuite progressivement vers la normale qu'il atteint entre le 6ème et le 10ème jour.

L'étude analytique montre qu'il s'agit d'un déficit portant sur la prothrombine et la proconvertine, la proaccélérine restant normale.

C'est ce déficit de l'activité prothrombique qu'il convient de rendre responsable de la maladie hémorragique du nouveau-né. On peut voir des hémorragies digestives, viscérales, cutanées, qui sont remarquablement stoppées par l'administration parentérale de vitamine K.

Chez l'adulte il ne s'agit jamais de carence d'apport mais de carence d'absorption due à un trouble intestinal : résection gastro-coliques étendues, recto-colites ulcéreuses, fistules gastro-coliques, modification par un traitement antibiotique de la flore intestinale capable de synthétiser la vitamine.

D'autres fois l'absorption est rendue impossible par une absence de bile dans l'intestin, la bile étant nécessaire à l'absorption de la vitamine K (liposoluble) : fistule biliaire, ou obstruction de la voie biliaire principale.

4) Au cours des traitements par les anticoagulants du type dicoumarol :

Le contrôle du traitement se fait essentiellement par la mesure du temps de Quick . Son allongement est en rapport avec une diminution des taux de prothrombine et de facteur VII, (les travaux récents de Verstraete tendraient à montrer une diminution associée du P.T.C. ou Christmas factor (fact. IX) qui serait même la plus précoce) , la diminution de ce dernier étant la plus rapide au début du traitement.

Le taux de proaccélérine n'est pas modifié . En cas d'hémorragie un retour à la normale peut être obtenu par une transfusion de sang, ou par l'injection intraveineuse de vitamine K1 (alors que les vitamines K- de synthèse ont une action beaucoup moins rapide).

5) Divers cas d'allongements du temps de Quick ont été décrits, en rapport avec la présence d'inhibiteur , celui-ci étant différent de l'héparine.

Ces inhibiteurs auraient été incriminés notamment dans des cas de déficits congénitaux et à chaque facteur correspondrait un inhibiteur particulier.

On peut rappeler en outre que la mesure du temps de Quick ne doit pas être effectuée sur un prélèvement fait trop peu de temps après une injection d'héparine, car le temps de coagulation de ce plasma se trouve artificiellement allongé.

6) Enfin signalons que des cas d'hypoaccélérinémie ont été rapportés au cours de cancers à la phase terminale et au cours de la période post-opératoire, ainsi qu'au cours de leucoses, nous reviendrons plus loin sur ce fait.

ASPECT CLINIQUE DES HÉMORRAGIES

POUVANT ÊTRE RAPPORTÉES A UN ALLONGEMENT DU TEMPS DE QUICK

ET A UN DÉFICIT EN UN DES 3 FACTEURS (V.VII, PROTHROMBINE VRAIE)

Le problème des rapports entre l'hémorragie spontanée et le déficit de l'activité prothrombinique est difficile à résoudre.

En effet, on se trouve devant une manifestation clinique : l'hémorragie ; et la seule perturbation observée dans les diverses épreuves de l'hémostase et de la coagulation pratiquées au laboratoire consiste en un allongement du temps de Quick.

Le rapport entre les deux faits est certain ; malheureusement on ne peut fixer avec certitude un taux d'activité prothrombinique au dessous duquel se produisent les hémorragies ; ce taux étant variable d'un malade à l'autre :

En outre, les hémorragies ne sont pas toujours du même type, montrant bien que d'autres facteurs interviennent dans le déterminisme des hémorragies, facteurs que l'on ne sait pas actuellement mettre en évidence.

Il est cependant deux cas où l'étude est presque expérimentale, ce sont :

- 1) les déficits congénitaux
- 2) les traitements par les anticoagulants type dicoumarine.

Dans ces cas en effet, le taux de l'activité prothrombinique reste fixé à un taux très bas, les autres épreuves étant sensiblement normales, la survenue des hémorragies est donc nécessairement en rapport avec l'allongement du temps de Quick.

- Dans les cas de déficit congénital de l'un des trois facteurs, le type des hémorragies observées semble surtout en rapport avec la longue durée de la diathèse hémorragique :

- . On peut voir en effet des hémarthroses, des hématomes profonds, des hémorragies consécu-

tives à des plaies cutanées comme dans l'hémophilie ; le seul point commun entre les deux diathèses hémorragiques étant leur longue durée.

- Mais on peut observer également, et plus souvent, des épistaxis, des gingivorragies, des ecchymoses, des ménorragies, et aussi des hématuries. L'hématurie semble être assez caractéristique du syndrome dysprothrombique.
- Il est à noter que souvent les taux observés (10%, 15%) sont très inférieurs au taux considéré comme critique (30%) et que les hémorragies n'apparaissent que transitoirement alors que le temps de Quick reste allongé d'une manière permanente.

Toutefois ces cas ne sont jamais justiciables d'intervention chirurgicale qui entraînerait toujours un saignement grave.

- Enfin, au déficit en un facteur donné, ne correspond pas un saignement donné.

Les hémorragies décrites correspondent au syndrome dysprothrombique congénital dans son ensemble.

- Au cours des traitements par les dérivés de l'oxycoumarine :

le saignement le plus fréquemment observé en premier est une hématurie mais des saignements généralisés peuvent se produire lorsque l'administration de doses élevées est maintenue .

C'est au cours de l'étude de ces syndromes dysprothrombotiques en quelque sorte expérimentaux que l'on a cru pouvoir fixer un taux critique au dessous duquel apparaissent des accidents hémorragiques. Ce taux serait d'environ 30% de l'activité prothrombinique normale.

En fait, la détermination de ce taux ne permet pas de prévoir à coup sûr l'apparition des hémorragies et de nombreuses discordances ont été observées.

On a voulu, avec le test de tolérance à l'héparine in vitro, tenter d'apprécier d'une manière plus globale l'état de la coagulation sanguine, et ainsi de suivre plus efficacement les malades soumis au traitement anticoagulant. Mais comme l'a montré récemment P. Chevallier la valeur de ce test est considérablement diminuée par l'existence d'importantes variations individuelles.

- Les hémorragies observées au cours des avitaminoses K, notamment du nouveau-né n'ont pas de caractère particulier .

elles peuvent être cutanées, muqueuses, viscérales toutefois le traumatisme obstétrical surajouté semble déterminer certaines localisations : céphalématome, hémorragie méningée.

- Les hémorragies des hépatiques sont soumises à des mécanismes très divers, parmi lesquels le syndrome dysprothrombique n'a pas la place prédominante .

En effet, à côté de la diminution de l'activité prothrombinique on peut observer une fibrinopénie, une thrombocytopénie, l'hypertension portale, la fragilité vasculaire.

Les hémorragies imputables au syndrome dysprothrombique sont : des hématomes sous cutanés multiples, fréquemment des hématuries et des ménorrhagies, plus rarement des épistaxis.

De ces faits, on peut conclure que :

- 1) Pour qu'une manifestation hémorragique soit imputable au seul syndrome dysprothrombique, il faut atteindre des taux très faibles d'activité prothrombinique, sans qu'un taux limite puisse être fixé avec précision.
- 2) Le type d'hémorragie le plus caractéristique du syndrome dysprothrombique est l'hématurie ; mais ce n'est pas le plus fréquent . En effet on observe le plus souvent des saignements d'apparence très banale, purpura, échymose, épistaxis, ménorrhagies, hémorragies viscérales, saignement d'une plaie .

Lorsque le syndrome dysprothrombique est de longue durée on observe des hémorragies du type hémophilique (hémarthrose, hématome profond).

- 3) Les hémorragies observées relèvent rarement de cette seule cause dysprothrombique, et selon les circonstances des troubles associés jouent un rôle parfois adjuvant, parfois déterminant.

- facteur local, traumatisme, plaie opératoire
- facteur général associé, fragilité vasculaire, thrombocytopénie par exemple.

- HEMORRAGIES DES LEUCOSES - FREQUENCE ET CLINIQUE -

Du point de vue clinique, les hémorragies des leucoses sont bien connues . Toute leucémie, à un moment quelconque de son évolution peut saigner . Le plus souvent les malades atteints de leucose lymphoïde chronique saignent peu ; ceux présentant une leucose myéloïde chronique saignent moins rarement, et surtout à la période terminale ; les hémorragies sont la règle, modérées ou abondantes au cours des leucoses aiguës. Au point que dans ces derniers, le syndrome hémorragique peut être considéré comme un "élément diagnostique fondamental".

Les hémorragies des leucoses aiguës sont de loin les plus fréquentes. Allant des hémorragies minimes, discrète tendance au saignement qui persiste au cours de l'évolution de la leucose, jusqu'aux grandes hémorragies qui, soit précocement, soit après une évolution assez longue constituent une manière de mourir pour le leucémique. Certaines thérapeutiques visant à détruire les leucocytes peuvent parfois être incriminés dans le déclenchement de ces hémorragies.

La plupart des auteurs étudiant ces hémorragies les considèrent comme presque constantes

- 37 fois sur 49 cas (75%) pour Storti et Brotto
- pour Tzank et Col. sur 60 cas étudiés tous présentaient des manifestations hémorragiques.

Dans les formes chroniques de leucémies, la fréquence des signes hémorragiques est diversement appréciée. Certains auteurs considèrent la leucose lymphoïde chronique comme plus hémorragique que la leucose myéloïde chronique (Minot et Buchmann). Pour la majorité des auteurs cependant, les leucoses lymphoïdes chroniques sont peu hémorragiques

8 fois sur 49 cas (16%) (Lavel)

6 fois sur 39 cas (16%) (Storti et Brotto).

Lorsqu'elles surviennent ces hémorragies constituent rarement un symptôme initial, elles sont le plus souvent un épisode terminal.

Dans les formes myéloïdes chroniques, la fréquence moyenne est évaluée à :

20% (18 cas sur 87) (Lavel)

32% (22 cas sur 69) (Storti et Brotto).

50% (32 cas sur 63) (Perrin).

P. Chevallier étudie particulièrement les hémorragies des leucoses myéloïdes chroniques et les considère comme fréquentes. Elles seraient surtout fréquentes à la phase terminale (50% des leucémiques saignent alors) mais ces saignements correspondent en règle à une poussée de leucose aigüe terminale. Les hémorragies sont révélatrices dans 20% des cas. Mais la forme hémorragique de la leucose myéloïde reste relativement peu fréquente à la période d'état en dehors de toute évolution aigüe.

Quelque soit le type de leucose considérée, tous les types de saignement peuvent s'observer. Toutefois il semble que dans les formes chroniques, le saignement soit volontier localisé, se répétant parfois dans le même territoire, alors que dans les formes aigües, les manifestations hémorragiques sont plus diffuses.

Parmi ces hémorragies les plus fréquentes sont les gingivorrhagies spontanées ou au brossage des dents et les épistaxis, souvent lorsque le saignement est révélateur de la maladie, c'est une hémorragie après avulsion dentaire qui attire l'attention.

Les manifestations hémorragiques cutanées et sous-cutanées sont fréquentes, pétéchies, ecchymoses, hématomes, soit spontanées soit au moindre choc, et fréquemment aux points d'injections médicamenteuses ; de sorte qu'il faut chez ces malades préférer toujours la voie orale à la voie parentérale pour l'administration des médicaments.

Les hémorragies profondes ne sont pas exceptionnelles, épanchements sanglants au niveau des séreuses, des organes des sens (oeil, oreille) du système nerveux central, déterminant des complications graves quant au pronostic fonctionnel et parfois même vital.

Les hémorragies digestives sont également assez fréquentes. Enfin peuvent se voir des hémorragies génitales, des hématuries, des hémoptysies.

De cette énumération, on peut donc retenir que, sauf le purpura, les hémorragies observées ne sont pas caractéristiques et n'orientent nullement vers une hémopathie.

Signalons enfin que dans certains cas, ce sont les thérapeutiques, parfois justifiées, d'autres fois offensantes ou intempestives qui semblent responsables du déclenchement des hémorragies.

La comparaison, du point de vue clinique des hémorragies des leucoses et de celles des dysprothrombies, ne permet pas d'établir de rapport entre les deux ordres de faits. Comme nous l'établirons plus loin avec d'autres arguments, il ne semble pas que l'on puisse tenir pour responsable des hémorragies des leucoses l'allongement du temps de Quick.

CONCEPTIONS ACTUELLES

SUR LE MECANISME DES HEMORRAGIES AU COURS DES LEUCOSES

De nombreux auteurs se sont attachés à ce problème depuis que les leucoses ont été individualisées au point de vue clinique. Ce problème, du fait de la fréquence de ces hémorragies présente un intérêt à la fois diagnostique et aussi thérapeutique ; la connaissance du mécanisme des hémorragies, permettant parfois un traitement efficace.

Le problème a été récemment envisagé dans son ensemble par del Bono et Pasero. Ces auteurs ont considéré les diverses théories proposées, et en ont fait une revue critique à la lumière des résultats fournis par les moyens d'études modernes de la coagulation et de l'hémostase.

Les théories anciennes font jouer un rôle majeur au trouble vasculaire, une théorie purement mécanique avait été émise par Magnus Huss en 1857 : la formation de thrombi leucocytaires dans les petits vaisseaux entraîne une stase en amont, et la rupture secondaire du vaisseau, d'où hémorragie.

Des théories voisines avaient succédé à celles-ci mettant parfois l'accent sur le rôle de l'infiltration de cellules leucémiques dans la paroi des vaisseaux, ou dans l'atmosphère ~~péri~~-vasculaire : ces infiltrats fragilisant les vaisseaux expliquent la possibilité de certaines hémorragies. Toutefois ce mécanisme s'il peut être retenu n'est sûrement pas le plus important.

La fragilité vasculaire, mise en évidence par le signe du lacet, est fréquemment retrouvée au cours des leucoses. Mais sa présence ne coïncide pas toujours avec l'apparition de manifestations hémorragiques spontanées. Il semble cependant que l'on puisse retenir l'altération vasculaire comme favorisant l'apparition des hémorragies.

Toutefois, il faut souligner que l'exploration des capillaires par le signe du lacet est intéressante mais certainement insuffisante.

En outre, dans le cas des leucoses aiguës la diffusion des hémorragies à tous les territoires sem-

ble montrer que la cause de ces hémorragies est générale . Aussi certains auteurs (Giannoni) pensent que le trouble vasculaire peut être invoqué, surtout lorsque le saignement reste localisé à un territoire limité, et se reproduit toujours à la même place.

Enfin il n'est pas interdit de penser que altération vasculaire et trouble plaquettaire vont de pair comme les deux manifestations d'une même lésion.

L'étude des plaquettes au cours des leucoses montre de fréquentes altérations.

Leur nombre est souvent modifié, souvent augmenté dans les leucoses myéloïdes chroniques , souvent diminué dans les leucoses aiguës, peu modifié dans les leucoses lymphoïdes chroniques.

Leur morphologie est souvent anormale également , les images observées étant le plus souvent des plaquettes géantes en forme de cellules ou de fleurs.

Leurs fonctions sont souvent perturbées même quand leur nombre est normal . Ces fonctions sont :

- l'agglutinabilité,
- la formation et surtout la rétraction du caillot
- la fonction thromboplastinique étudiée par la mesure de la consommation de la prothrombine.

L'atteinte de ces deux dernières fonctions est fréquemment retrouvée lorsque le nombre de plaquettes est normal permettant ainsi de parler de déficit fonctionnel des plaquettes, de thrombasthénie qui peut donc exister indépendamment de la thrombopénie, ou coexister avec elle . Le trouble de la consommation de la prothrombine serait le plus précoce.

Ces altérations sont retrouvées presque constamment lors des manifestations hémorragiques , on comprendra aisément le rôle important qu'on leur fait jouer dans la genèse des hémorragies au cours des leucoses, si on se souvient que dans les théories actuelles de l'hémostase et de la coagulation les plaquettes interviennent à tous les stades importants :

- formation du thrombus blanc
- thromboplastinogenèse
- rétraction du caillot

Les megacaryocytes: certains auteurs accordent une grande importance à la disparition des megacaryocytes dans la moelle qu'il tiennent pour responsable de la thrombopénie. Tandis que d'autres auteurs avec P. Chevallier pensent qu'il ne s'agit là que d'artefact par suite de l'envahissement de la moelle par les cellules leucémiques.

Le trouble du 1er temps de la coagulation (thromboplastino-formation) :

est étudiée par la mesure de la consommation de la prothrombine. Celle-ci est fréquemment diminuée. Mais cette diminution concorde avec l'atteinte plaquettaire (numérique ou fonctionnelle) de sorte que ce trouble peut être rapporté au précédent. D'autant que rien ne permet d'incriminer un déficit des facteurs plasmatiques (facteurs antihémostasiques).

Une relation numérique a même pu être établie entre la thrombocytopénie et la diminution de la consommation de la prothrombine, une anomalie notable de cette dernière apparaît lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à 100.000/mm³.

La seconde phase de la coagulation (thrombino-formation) :

est également perturbée : le temps de Quick est fréquemment allongé dans les leucoses : ce fait a été contrôlé par de nombreux auteurs, comme nous le rapportons ailleurs dans l'étude de del Bono et Pasero. Cette perturbation est le plus souvent rencontrée dans les leucoses myéloïdes chroniques, plus rarement dans les leucoses aiguës, et les leucoses lymphoïdes chroniques.

Ces auteurs ayant dans quelques cas fait des dosages séparés du complexe prothrombinique,
du facteur V (proaccélérine)
et de la prothrombine vraie,
concluent à un déficit plutôt du facteur V que de la prothrombine ; il s'agirait donc d'un ralentissement de la conversion de la prothrombine en thrombine.

Ce ralentissement ne semble pas en rapport avec le déficit plaquettaire du fait de l'absence de parallélisme entre les deux perturbations dans de nombreux cas.

Rappelons cependant qu'il semble exister une relation entre le facteur V et les fonctions plaquettaires (un des 4 facteurs plaquettaires a les mêmes propriétés que la proaccélérine).

Les hémorragies spontanées ne coïncident pas non plus quant à leur apparition avec l'existence de cette diminution de l'activité prothrombinique.

Le rôle des anticoagulants circulants dans ces syndromes hémorragiques est actuellement très contesté. Il avait été mis en avant par Allen et ses collaborateurs.

Des études récentes ont montré que la présence d'anticoagulants est très peu probable, la preuve majeure étant fournie par la mesure du temps de Howell sur des mélanges de plasmas de leucémique et de plasmas de sujets normaux.

De tous ces faits on peut déduire que c'est le trouble plaquettaire, soit numérique, soit fonctionnel, qui domine la pathogénie des hémorragies au cours des leucoses. Ce trouble retentit secondairement sur le temps vasculaire de l'hémostase, et sur le 1er temps de la coagulation.

La diminution de l'activité prothrombinique est fréquemment observée mais ne joue pas de rôle majeur dans le déclenchement ou la persistance des hémorragies et semble être une perturbation distincte de la précédente.

D'autres causes dont l'importance est peut-être sous-estimée, peuvent jouer : trouble vasculaire primitif sous forme d'infiltrats leucémiques, infection ou intoxication surajoutée.

LES ETUDES EXISTANTS

SUR LE SYNDROME DYSPROTHROMBIQUE AU COURS DES LEUCOSES

La diminution de l'activité prothrombinique a fréquemment été notée :

Thordarson la signale dans 10 cas sur 14 de leucose myéloïde chronique.

Scalon, Brinkhous, Warner, et Smith, Croizat - Favre-Gilly et Bardet, Tzank Souliér et Dausset dans les leucoses aiguës.

Elle est également signalée par :

Brambel, par Stefanini qui rend l'hypoaccélération responsable de ce déficit,

par Chevallier dans les leucémies myéloïdes ; déficit qu'il considère comme un facteur de pronostic aggravé.

Récemment del Bono et Pasero étudiant systématiquement l'hémostase et la coagulation dans 22 cas de leucémie trouvent un déficit net (65% ou au-dessous) de l'activité du complexe prothrombinique, dans 5 cas poursuivant leur étude ces auteurs font des mesures différentielles de l'activité prothrombinique vraie, et de l'activité du facteur V (proaccélération) et concluent que c'est au déficit de ce dernier facteur que peut être rapportée la diminution de l'activité prothrombinique globale.

Dans quelques cas ces auteurs ont pratiqué des épreuves de charge en vitamine K (test de Koller) avec 0,050 de vit. K. sans obtenir de modification de l'activité prothrombinique.

Pour ces auteurs il ne semble pas possible d'établir de rapport direct entre les hémorragies et le syndrome dysprothrombique.

ETUDE DU TEMPS DE QUICK ET DE SES COMPOSANTS
AU COURS DE 41 CAS DE LEUCOSES

Le présent travail a été fait à la clinique des maladies du sang à Paris dans le service du Professeur P. Chevallier .

Les malades étudiés ont été soit suivis à la consultation du service, soit hospitalisés de juillet à octobre 1955. Les examens cytologiques et les épreuves d'hémostase et de coagulation dont il est fait état ici ont tous été effectués par les laboratoires du service ; ils sont donc parfaitement comparables entre eux.

Les malades ont été suivis du point de vue clinique :

- tout d'abord en ce qui concerne les hémorragies présentées , nous n'avons retenu comme hémorragie que des saignements nets, ou des signes cutanés même quand ils étaient discrets.
- nous avons essayé d'autre part d'évaluer l'évolution de la maladie, nous fondant pour cela sur l'aspect général du malade, la fièvre, les signes associés, l'intervalle de temps entre deux poussées le chiffre de la leucocytose pour les leucoses chroniques, le pourcentage d'hémoblastes dans la moelle pour les leucoses aiguës.
- Chez tous les malades l'étude de l'hémostase et de la coagulation a été complète .
A côté de la mesure du temps de Quick et de ses composants, on a pratiqué systématiquement :
 - : la numération des plaquettes en cellule complétée par l'étude de leur morphologie sur lame après coloration
 - : la mesure du temps de coagulation dans deux petits tubes à 37° , avec étude de la rétraction du caillot.
 - : la mesure du temps de coagulation après dilutions selon la méthode de Chevallier et Fiehrer.

- : la mesure du temps de saignement
- : le signe du lacet
- : la mesure de la consommation de prothrombine ainsi que le dosage des 3 facteurs (V, VII, prothrombine vraie) résiduels dans le sérum.

Pour l'évaluation des résultats nous avons exigés des perturbations notables et contrôlées, pour parler d'acromégalie, c'est ainsi que nous ne retenons comme normaux les taux de prothrombine ou des divers facteurs que lorsqu'ils sont égaux ou inférieurs à 65%.

Ces épreuves ont toutes été répétées plusieurs fois, notamment lorsqu'elles étaient perturbées.

Enfin dans un certain nombre de cas des vérifications anatomiques ont pu être faites avec une étude histologique du foie.

41 cas de leucoses ont été étudiés se répartissant ainsi :

leucoses myéloïdes chroniques	14 cas
leucoses lymphoïdes chroniques	13 cas
leucoses aiguës	14 cas

= Leucoses myéloïdes chroniques (tableau I) :

Les 14 cas étudiés étaient tous typiques tant du point de vue clinique que cytologique :

sur ces 14 cas :

- 1) on trouve : 5 fois un temps de Quick allongé
5 fois le taux de facteur V abaissé
2 fois le taux de facteur VII abaissé
1 fois le taux de prothrombine vraie abaissé.

2) on doit remarquer :

- que 2 fois (4 et 5 b) on note un abaissement simultané de l'activité prothrombinique, des taux des facteurs V et VII.
- qu'une autre fois on ne note qu'un abaissement du taux de facteur V avec un allongement du temps de Quick (8)

- qu'une fois (13) à un abaissement notable du facteur V et de la prothrombine, correspond un temps de Quick normal.
- que les taux observés sont nettement abaissés mais n'atteignent jamais le taux critique.

3) 3 cas seulement sont franchement hémorragiques :

- une fois (7) toutes les épreuves sont normales
- une fois (12a) on note uniquement un abaissement du taux de facteur V
- une fois (13a) on note un abaissement isolé des taux de facteurs V et prothrombine. Mais dans ce cas le saignement est plus vraisemblablement rapporté au syndrome hémogénique complet observé par ailleurs.

On peut donc conclure de ces faits, que l'allongement du temps de Quick au cours des leucoses myéloïdes est assez fréquemment observé, qu'il semble dû surtout à un déficit de l'accélélerine, qu'il n'est pas responsable des hémorragies observées et que comme l'a déjà souligné P. Chevallier il coïncide avec une poussée évolutive de la maladie (5 a et b ; 8 a et b)

Cas des malades irradiés :

De Nicola ayant signalé une diminution du taux de l'accélélerine chez les malades soumis à la radiothérapie nous avons voulu vérifier que, chez nos malades atteints de leucose myéloïde chronique, donc soumis pour la plupart à la radio-thérapie splénique, la baisse du facteur V était indépendante de cette irradiation.

6 malades irradiés ont été soumis aux mêmes épreuves de coagulation et d'hémostase que les leucémiques (tableau II)

On voit que chez ces malades aucun ne présente de déficit en facteur V. Donc que dans les cas de leucose myéloïde chronique étudiés la baisse du facteur V ne peut être imputable à la radiothérapie.

= Leucoses lymphoïdes chroniques (tableau III)

13 cas étudiés montrent :

- deux fois un allongement du temps de Quick, celui-ci

étant : une fois isolé (7)

: une fois associé à une baisse du facteur VII et de la prothrombine (11).

- deux fois le taux de facteur V est abaissé isolément (1 et 9)

De ces cas on peut conclure :

- que l'allongement du temps de Quick est rarement observé dans les leucoses lymphoïdes chroniques, que ce n'est pas le déficit en facteur V qui en est responsable
- qu'un taux bas d'activité prothrombinique coïncide une fois avec une certaine évolutivité de la maladie (11)
- qu'il n'y a pas de rapport avec le syndrome hémorragique d'ailleurs très rare puisqu'il n'est observé que 3 fois dans ces 13 cas et discrètement.

= Les leucoses aigües ont été étudiées sur 14 cas :

1) On a trouvé abaissés :

- le taux de l'activité prothrombinique 11 fois
- le taux de facteur V 6 fois
- le taux de facteur VII 6 fois
- le taux de prothrombine vraie 3 fois

2) 5 fois on a observé une dissociation dans les dosages

Cas 1 - 2 - 4 - 5a - 13 , où le taux de l'activité prothrombinique globale est nettement abaissé alors que les taux des trois facteurs est sensiblement normal , ou peu abaissé.

3) Dans deux cas (9 et 14) tous les facteurs sont abaissés et le temps de Quick est très allongé ;

Le cas n°3 où la détermination du taux de facteur V n'a pu être effectué est sans doute à rapprocher des deux premiers. Ces trois cas ont été remarquables par leur caractère très évolutif.

4) Deux cas correspondaient à des rémissions :

- l'une seulement clinique (5a) les 3 facteurs sont normaux avec un temps de Quick allongé.
- l'autre complète, clinique et hématologique : les 3 facteurs et le temps de Quick sont normaux (10).

Signalons toutefois qu'à l'inverse (8) on a pu noter des valeurs normales du temps de Quick et des 3 facteurs, alors que cliniquement et hématologiquement la maladie était très évolutive.

De ces faits on peut donc conclure :

- . que le temps de Quick est presque toujours très perturbé au cours des leucoses aiguës.
- . que cet allongement du temps de Quick correspond à un abaissement du taux de l'un ou plusieurs des trois facteurs. Les facteurs les plus fréquemment abaissés étant les facteurs V et VII. Le taux de prothrombine vraie étant plus rarement touché.
- . que les perturbations du temps de Quick et de ses composants ne sont pas déterminants du syndrome hémorragique.

En effet : les taux critiques ne sont pas atteints
: le syndrome hémogénique toujours présent dans les formes hémorragiques suffit à expliquer le saignement.

- . que l'atteinte du taux de l'activité prothrombinique et de ses composants a une valeur pronostique : elle est d'autant plus profonde et plus étendue que la maladie est plus évolutive.

Reprenant cette notion et considérant l'ensemble des leucoses étudiées ici on est frappé :

- par la rareté du syndrome dysprothrombique au cours des leucoses lymphoïdes chroniques
- par sa relative fréquence au cours de leucoses myéloïdes chroniques
- par sa constance au cours des leucoses aiguës

Or ces 3 formes de leucémies sont de gravité croissante. Il existe donc certainement un rapport entre l'évolution de la leucose et la gravité du syndrome dysprothrombique.

Le cas particulier de la dissociation entre le taux bas de l'activité prothrombinique et des taux normaux des 3 facteurs (cas n°1 - 2 - 4 - 5a- 13).

Trois hypothèses peuvent être proposées pour expliquer cette dissociation :

1ère hypothèse : Les techniques employées, pour la mesure du temps de Quick d'une part et pour la mesure des taux des trois facteurs d'autre part ne sont pas rigoureusement comparables.

- dans le 1er cas on opère sur un plasma non dilué et dans le second sur un plasma dilué au 1/10ème.

- les réactifs employés ne sont pas les mêmes (par exemple :

plasma bovin pour le dosage du facteur VII
plasma oxalaté vieilli pour le dosage du facteur V)

On conçoit que, ces réactifs n'étant pas chimiquement connus, ils soient capables d'apporter des substances étrangères, susceptibles de modifier les résultats des dosages.

Le temps de Quick serait plus sensible au trouble du complexe prothrombinique que le dosage d'un facteur pris isolément. Cette notion peut être justifiée par l'emploi dans cette dernière technique d'un groupe de réactifs apportant un excès de tous les autres facteurs. Alors que dans la détermination du T. de Quick seul un excès convenable de thromboplastine entre en jeu.

- Enfin rappelons que les 3 facteurs n'ont pas une influence égale sur le temps de Quick, le facteur VII étant de loin le plus actif à cet égard . On ne peut exclure totalement la possibilité d'un déficit modéré de facteur VII non décelé, ou insuffisamment par le dosage du facteur isolé ; déficit capable de retentir notablement sur le temps de Quick, se traduisant par un allongement appréciable . Cette dernière hypothèse supposant là encore que la mesure du temps de Quick serait une méthode plus sensible que la mesure isolée de chaque facteur. Et l'on doit noter en effet que parmi les très nombreux dosages effectués pour cette étude aucun ne comporte le phénomène inverse : abaissement du taux de l'un ou plusieurs des trois facteurs avec temps de Quick normal.

2ème hypothèse : Existence d'un anticoagulant :

Les différences observées seraient encore dues à la différence des techniques. La dilution empêche plus l'action de l'anticoagulant qu'elle n'empêche l'action des facteurs de la coagulation.

De sorte que l'action de l'anticoagulant resterait sensible dans la mesure du temps de Quick (plasma non dilué), et cesserait de l'être dans la mesure des taux des 3 facteurs (plasma dilué au 1/10ème)

3ème hypothèse : Existence d'un 4ème facteur intervenant dans l'activité prothrombinique globale :

- ce 4ème facteur n'étant pas présent dans la thrombo-plastine de cerveau utilisé pour la mesure du temps de Quick, son déficit se traduit par un allongement de ce temps.
- Il est présent dans les réactifs utilisés pour la mesure des 3 facteurs, dont les taux sont donc normaux.
- Il reste à trouver pour isoler et doser ce 4ème et hypothétique facteur, le réactif qui apporterait uniquement les 3 facteurs déjà décrits.

Il reste à choisir entre ces hypothèses. Dans les 5 cas qui nous occupent, cette dissociation n'est peut-être pas toujours due à la même cause. Celle-ci même dans un cas donné n'est peut-être pas unique : rien n'interdit de penser que les diverses possibilités, évoquées comme imperfections techniques jouant dans le même sens et additionnant fortuitement de petites erreurs, aboutiraient finalement à un allongement du temps de Quick suffisamment net pour être pris en considération.

Actuellement aucune expérimentation dans ce domaine ne permet de se prononcer.

On peut donc résumer ici l'essentiel des résultats obtenus par l'étude analytique du temps de Quick au cours des leucoses :

- 1) Le temps de Quick est différemment modifié au cours des diverses leucoses :

rarement au cours des leucoses lymphoïdes chroniques
parfois au cours des leucoses myéloïdes chroniques
presque toujours et profondément au cours des leucoses aiguës.

L'existence et la gravité du syndrome dysprothrombique sont parallèles à la gravité et à l'évolutivité de la leucose.

2) L'allongement du temps de Quick est dû :

- dans les cas graves à une atteinte simultanée des 3 facteurs,
- dans les cas moins alarmants à une diminution du taux d'un ou des deux accélérateurs (V et VII)
- Le taux de prothrombine vraie ~~est~~ rarement touché et jamais isolément.

3) Le syndrome dysprothrombique n'est jamais responsable des hémorragies au cours des leucoses.

14 cas

LEUCOSES MYELOÏDES CHRONIQUES.

		Temps de Quick %	Taux de fact. V %	Taux de fact. VIII %	Taux de prot. fibrine %	Leucocytes.	Hémorragies	Évolutive	Tr. associés.
1	BA....	90	100	100	95	100.000	aucune	modérée	signe du flocet positif.
2	BE....	90	100	100	85	6.000	aucune	modérée	aucun
3	BO....	90	70	100	100	110.000	aucune	modérée	anomalies morphologiques des plaquettes.
4	BR....	65	55	50	100	12.000	aucune	nette	aucun
5	DE....(a)	80	100	75	75	100.000	aucune	nette	aucun
	DE....(b)	40	35	45	90	170.000	aucune	épisode terminal	syndrome hémogénique modéré.
6	DO....	100	80	100	100	78.000	aucune	modérée	aucun
7	DU....	80	100	75	80	3.000	ecchymoses spontanées transitoirement.	nette	aucun
8	GE....(a)	50	40	70	100	100.000	aucune	Poussée	aucun
	GE....(b)	65	70	80	100	6.000	aucune	après traitement (1 mois)	aucun
9	LE....	80	70	85	70	220.000	aucune	nette	aucun
10	OU....	65	100	80	95	240.000	aucune	nette	aucun
11	PA....	80	90	90	100	120.000	aucune	modérée	consommation pro-thrombine diminuée
12	RO....(a)	70	50	100	75	620.000	Saignement au niveau d't plaie.	nette (poussée)	aucun
	RO....(b)	60	80	80	80	29.000	aucune	modérée après traitement	aucun
13	VA....	100	60	100	50	7.000	Hémorragies associées à l'évolution: épistaxis, ecchymoses, purpura.	modérée	syndrome hémogénique.
14	VA....	70	95	95	85	120.000	aucune	modérée	aucun.

TABLEAU II

		Temps de guérison %	Taux de fact. V %	Taux de fact. VII %	Taux de prothrom- bine %	Nombre de séances de rayons	Lieu d'applica- tion des rayons	Nature de la maladie	Troubles associés
1	DA..	65	100	60	100	18	Lombaires	M.P. de Hodgkin	Lac et positif Consommation pro- thrombine un peu diminuée.
2	ES..	100	100	100	100	24	Médiastin cou	M.P. de Hodgkin	aucun
3	GA..	100	95	100	100	5	Petit Bassin	M.P. de Hodgkin	aucun
4	NU..	100	100	100	100	10	Cou	Réticulosarcome	aucun
5	PE..	100	100	100	100	10	Médiastin Aines	M.P. de Brill-Sym- mers.	aucun
6	PO..	70	100	90	100	27	Cou-ais- selle. Thorax	Cancer du Poutmon	aucun

		Temps de Quick %	Taux de fact. V %	Taux de fact. VII %	Taux de prothrombine %	Leuco-cytose	Hémorragies	Évolutivité	Tr. associées
1	RA...	80	65	90	80	80.000	Très discrète gingivorrhagie au 1 ^{er} broyage des dents	modérée	aucun
2	BE...	70	100	95	80	100.000	aucune	modérée	aucun
3	CH...	100	100	100	90	7.200	aucune	modérée	aucun
4	CO...	100	100	100	100	16.000	aucune	modérée	aucun
5	CO... BP.	100	100	100	100	80.000	aucune	modérée	signe du facèt positif.
6	CO... W.	100	100	100	100	65.000	aucune	modérée	aucun
7	DE...	60	100	80	100	133.000	aucune	modérée	signe du facèt positif
8	DU...	100	90	100	100	130.000	aucune	nette	consommation pro- thrombine diminuée Temps de saignement = 5 min. S. du facèt positif
9	JA...	80	60	90	100	23.000	purpura - vésicules hémorragiques	modérée	aucun
10	PE...	90	100	100	90	517.000	épistaxis, gingivorrhagies initiales. aucune hémorragie actuelle	épisode terminal	aucun
11	PE...	60	100	60	65	4.000	aucune	nette	aucun
12	PI...	100	90	90	100	55.000	aucune	modérée	signe du facèt positif
13	RA...	100	100	100	100	7.800	aucune	modérée	aucun

		Temps de Quick %	Fact. V %	Fact. III %	Prothrombine %	% sauche ds la moelle	Hémorragies	Évolution	Symptômes
1	BE..	65	70	80	90	48	+ Epistaxis modérées. Ecchymoses	nette	syndrome hémogénique
2	BO..	65	100	100	90	12	+ Purpura important Hématurie	très grande	Thrombopénie - pas de rétraction. Consommation prothrombine diminuée.
3	ER..	40		20	25		aucune	Leucose myéloïde poussée aigue terminale	Rétraction nulle
4	DE..	60	100	100	100	100	+ Epistaxis	très grande	syndrome hémogénique
5	Ed (a)	50	90	100	100	43	Hémorragies initiales sans apparition d'aucune altération	Rémission clinique	Rétraction faible
	Ed (b)	40	55	55	90	90%	Hémorragies hémoragiques purpura	Accute. Poussée terminale.	syndrome hémogénique
6	EO..	80	100	60	90	4 90 peu av.	aucune	Episode terminal	Thrombopénie - Temps de saignement allongé
7	GI..	45	65	80	80	97	très marquées. Gingivorragies. Purpura.	très grande	syndrome hémogénique
8	GO..	90	90	100	100	98	purpura très discret	très grande	Rétraction faible fibrinolyse
9	LA..	40	30	50	60	99	Purpura	très grande	syndrome hémogénique
10	MA..	90	85	95	80	6	aucune	Rémission complète	Fibrinolyse
11	MI..	50	50	100	100	51	gingivorragies au brossage des dents	Nette	Rétraction nulle
12	RO..	45	45	55	100	74	hémorragies. Epistaxis. Gingivorragies. Ecchymoses	très grande	syndrome hémogénique
13	SC..	65	100	100	75	46	aucune	Nette	consommation de prothrombine diminuée.
14	TU..	45	30	35	30	47	gingivorragies. Epistaxis. Purpura	très grande	syndrome hémogénique

CAUSES DU SYNDROME DYSPROTHROMBIQUE

AU COURS DES LEUCOSES

I./ Devant ce syndrome dysprothrombique, une des hypothèses qui se présente immédiatement à l'esprit, en ce qui concerne sa cause, est de le rapporter à l'atteinte hépatique.

En effet l'atteinte hépatique est presque constante au cours des leucoses. Quelque soit le type de leucose envisagé, dans la grande majorité des cas, le foie est augmenté de volume, et histologiquement constate un envahissement du tissu hépatique par les cellules leucosiques, myélocytes, lymphocytes, leucoblastes, selon les cas. Cet envahissement se limite parfois à un encombrement des capillaires distendus.

Mais le plus souvent, on observe des infiltrats péri-portaux et de véritable ilots de cellules leucosiques à l'intérieur du tissu hépatique. On observe enfin dans certains cas une dégénérescence secondaire des cellules hépatiques.

Connaissant l'origine hépatique des 3 facteurs, et le caractère presque constant du syndrome dysprothrombique au cours des atteintes hépatiques sévères, on conçoit qu'il soit tentant au cours des leucoses de rapprocher les deux faits.

Mais une étude plus attentive montre que le syndrome dysprothrombique des leucoses ne saurait être rapporté à l'atteinte hépatique. Divers faits étayaient cette conception.

1- Le syndrome dysprothrombique des leucoses ne ressemble pas à celui des insuffisances hépatiques.

Rappelons en effet qu'au cours de l'insuffisance hépatique, selon sa gravité, on observe successivement une diminution du taux de facteur V et de prothrombine vraie, puis du taux de facteur II, l'effondrement de ce dernier traduisant une atteinte très grave et souvent définitive.

Comme nous l'avons montré au cours des leucoses les 3 facteurs sont diminués d'une manière différente : atteinte relativement fréquente des facteurs V et VII assez rare de la prothrombine vraie.

La dissociation parfois observée au cours des leucoses aiguës entre un temps de Quick allongé et des taux des 3 facteurs normaux, ne se retrouve pas au cours des insuffisances hépatiques.

- 2- Dans 10 cas de leucoses (7 Leucoses aiguës
2 leucoses myéloïdes chroniques
1 leucose lymphoïde chronique)

nous avons pu pratiquer soit des épreuves de fonctionnement hépatique, soit une étude histologique.
(tableau n°V)

Sur ces 10 cas, on observe une coïncidence souvent très partielle entre l'étude hépatique et les modifications du temps de Quick et des 3 facteurs (Cas n°1-6-7-8-10).

- Mais à l'inverse dans les 5 autres cas (cas n°2-3-4-5-9) des discordances frappantes sont observées notamment dans les cas n°2 et 9 où à un syndrome dysprothrombique marqué correspond un parenchyme hépatique normal.
- Enfin l'étude histologique du cas n°8 montre que l'infiltration cellulaire même lorsqu'elle est très importante n'entraîne pas d'allongement du temps de Quick.

Ainsi, on peut admettre que dans certains cas où l'infiltration leucosique est seule observée, sans que s'y associe de dégénérescence des cellules hépatiques, le syndrome dysprothrombique est indépendant des altérations hépatiques.

D'autres fois, lorsqu'existe une grave atteinte cellulaire on peut admettre que celle-ci est partiellement responsable du syndrome. Mais il semble qu'elle soit seulement un facteur d'aggravation de ce syndrome, ne suffisant pas à l'expliquer complètement.

Il semble que seul le dosage de la prothrombine vraie conduise à des résultats parallèles à l'étude de la fonction hépatique, le taux des accélérateurs tout au moins dans les leucoses semble évoluer anarchiquement.

3- Dans 3 cas seulement nous avons pu faire une épreuve de charge en vitamine K. Nous avons utilisé la vitamine K1 en injection intraveineuse, les résultats ont été les suivants :

		Type de leucose	Temps de Quick %	Taux de fact. V %	Taux de fact. VII %	Taux de prothrombine vraie %
1 ER...	avant vit. K ₁	Myéloïde	65	55	50	100
	après 0,050 de vit. K ₁		65	50	55	50
2 DE...	avant vit. K ₁	Myéloïde	40	35	<u>45</u>	90
	après 0,050 de vit K ₁		55	40	<u>90</u>	100
3 EP...	avant vit. K ₁	Leucose aiguë	40	55	<u>55</u>	90
	après 0,100 de vit K ₁		40	40	<u>80</u>	90

Cette tentative de correction est assez peu significative en raison du petit nombre de cas étudiés. Cependant on peut remarquer que dans deux de ces cas (2 et 3) on note une correction appréciable du taux de facteur VII. (45% à 90% - 55% à 80%)

- l'absence de correction du taux de facteur V est habituelle .

- plus paradoxal est le cas n°1 où le taux de prothrombine vraie s'abaisse d'un dosage l'autre (à 48 h. d'intervalle) sans que nous puissions envisager une explication valable de ce phénomène.

.. Sans attacher trop de valeur à cette expérimentation, trop restreinte pour être vraiment significative, on peut cependant voir ici un nouvel argument contre l'hypothèse d'une cause hépatique au syndrome dysprothrombique, en effet un foie profondément altéré se montrerait incapable de réagir à l'apport de vitamine K.

Devant abandonner au moins en partie l'hypothèse de l'origine hépatique du syndrome dysprothrombique, il reste à envisager d'autres hypothèses, malheureusement incontrôlables.

III./ Atteinte fonctionnelle de la protidopoïèse médullaire :

Cette hypothèse a été avancée par d'Ambrosio et Trimarchi , ainsi que del Bono et Pasero.

Ces auteurs considèrent en effet que le syndrome dysprothrombique est dû à un déficit des accélérateurs . Ceux-ci sont de nature globulinique et auraient une origine médullaire . Leur production par la moëlle serait diminuée en raison de l'envahissement leucosique que l'on observe dans ce tissu.

III./ L'existence d'inhibiteurs de divers facteurs de la coagulation capables de neutraliser ici un ou plusieurs des 3 facteurs constitutants de l'activité prothrombinique reste hypothétique et n'a pu être démontrée .

IV./ L'intervention d'un facteur d'origine splénique :

Ces malades sont tous porteurs de splénomégalie plus ou moins importante ; le tissu splénique étant souvent très altéré . On est alors en droit d'envisager l'existence d'un trouble primitivement splénique, capable de retentir sur les éléments du temps de Quick, tout comme il retentit sur d'autres éléments de l'hémostase et de la coagulation (atteinte plaquettaire et thromboplastinique).

V./ Une hypothèse plus nouvelle et plus séduisante consiste à considérer le syndrome dysprothrombique comme secondaire aux hémorragies présentées par les leucémiques ; un cas de leucose aiguë présenté dans cette étude plaiderait en faveur de ce mécanisme .

Le 14 Juillet 1955, découverte de la leucose ; gingivorragies importantes (suintement permanent de sang), existence d'un syndrome hémogénique.

Le 2 août 1955 : temps de Quick 18,5/14,5 55%
facteur V 60%
facteur VII 100%
prothrombine vraie 100%

les transfusions et un traitement par la cortisone sont institués.

Le 22 août 1955 : arrêt de toute hémorragie

Le 29 août 1955 : temps de Quick 15/15 100%
facteur V 100
facteur VII > 100
prothrombine vraie > 100.

Quelques jours après : reprise des hémorragies gingivales et hématurie.

Le 13 sept. 1955 : temps de Quick 18/13 45%
facteur V 65
facteur VII 80
prothrombine vraie 80.

Tout se passe, dans ce cas, comme si les hémorragies précédaient la diminution des facteurs, et l'allongement du temps de Quick. Comme si des hémorragies souvent minimes mais répétées consommaient d'une manière excessive des facteurs nécessaires à l'hémostase et à la coagulation.

En fait l'existence d'un tel mécanisme reste invérifiée. Toutefois celui-ci mériterait peut-être d'être retenu comme hypothèse de travail.

Des dosages répétés des divers facteurs avant toute hémorragie puis après l'apparition de celles-ci à intervalles rapprochés seraient nécessaires pour la contrôler.

VI./ Enfin on peut également penser que le syndrome dysprothrombique n'est qu'une manifestation parmi d'autres de la déchéance d'un organisme atteint par un processus pathologique grave. La diffusion du processus morbide, l'atteinte majeure du tissu circulant, et peut-être la fragilité de l'équilibre de ces substances coagulantes expliqueraient l'atteinte de celles-ci.

On voit donc qu'en ce qui concerne la cause du syndrome dysprothrombique :

- un fait négatif semble acquis : ce n'est pas l'atteinte hépatique qui en est responsable.

- diverses hypothèses restent invérifiées : carence de la protidopoïèse médullaire, existence d'inhibiteurs , rôle de la rate.
- une autre tout aussi incontrôlée mérite peut-être d'être retenue comme hypothèse de travail : l'augmentation de la consommation des facteurs de la coagulation à la suite des hémorragies présentées par les leucémiques.

- ETUDE FONCTIONNELLE ET HISTOLOGIQUE du FOIE au COURS DES LEUCOSES -

	Nature de la Leucose	Temps de Quick %	Taux de fact. V %	Taux de fact. VIII %	Taux de Prothrom- bine %	Epreuves				Répatriques				HISTOLOGIE du FOIE
						Choles- terol total	Rapport cholest. $\frac{E}{T}$	Protides totaux	Rapport S/G	Thymol test unpholoyan	Biliu- line totale			
1	BR..	Myél.	65	55	100	0,95	0,52	74	1	1	1	0,021		
2	EP..	Figée	40	55	90	2	0,50	62	1,25	1	1	0,004	Infiltrat très discret. Parenchyme répatique sensiblement normal.	
3	FO..	Figée	80	100	90								Infiltrat discret. Surcharge graisseuse très marquée - Très grave et - teinte cellulaire. (5 jours après dosage)	
4	GE..	Myél.	50	40	100	1,65	0,66	76	1,7	1	1	0,004		
5	GI..	Figée	45	65	80	2,75	0,67	90	1,5	1	1	0,003		
6	LA..	Figée	40	30	60								Infiltrat leucémique très marqué - Vacuolisation du cy- toplasme - Importante altéra- tion cytologique.	
7	MI..	Figée	50	50	100	1,8	0,58	75	1,1	3	3	0,007		
8	PE..	Lymph.	90	100	90								Infiltrat important. Altérite cellulaire discrète.	
9	RO..	Figée	45	45	100								Altération importante - Pas de sclérose ni de dégénéres- cence - Altérite cellulaire très discrète.	
10	TU..	Figée	45	30	30								Infiltrat discret. Surcharge graisseuse modérée. Altérite cellulaire assez nette.	

- C O N C L U S I O N S -

A la suite de cette étude portant sur le temps de Quick et ses trois composants (proaccélérine, proconvertine, prothrombine vraie) au cours de quarante et un cas de leucoses, divers faits ont pu être dégagés .

1°) Un allongement net du temps de Quick a été observé avec une certaine fréquence au cours des diverses leucoses .

- exceptionnellement au cours des leucoses lymphoïdes chroniques,
- assez fréquemment au cours des leucoses myéloïdes chroniques,
- presque toujours au cours des leucoses aiguës.

2°) Cet allongement du temps de Quick est dû le plus souvent à un déficit en proaccélérine, fréquemment à un déficit en proconvertine, rarement à un déficit en prothrombine vraie ; diverses associations pouvant être observées.

3°) Ce syndrome dysprothrombique s'observe avec d'autant plus de fréquence que la maladie est plus évolutive et que sa gravité immédiate est plus grande. Il accompagne notamment les rechutes de la maladie, et disparaît parfois lors des rémissions.

4°) Le syndrome dysprothrombique n'atteint jamais une intensité telle qu'il puisse être rendu responsable des hémorragies au cours des leucoses ; les hémorragies étant dues au syndrome hémogénique qui les accompagne presque toujours.

5°) La cause du syndrome dysprothrombique reste inconnue. Il n'est pas dû à l'atteinte hépatique de règle au cours des leucoses . Parmi plusieurs hypothèses invoquées, une semble intéressante comme hypothèse de travail : l'augmentation de la consommation des facteurs de la coagulation à la suite des hémorra -

gies observées chez les leucémiques;

6°) Cette étude ne comporte pas d'importantes conclusions pratiques, et notamment pas de sanction thérapeutique. On peut cependant retenir que parmi d'autres éléments, le syndrome dysprothrombique fait partie intégrante du tableau de la leucose aigüe, et qu'il constitue également un élément du pronostic immédiat : une profonde altération du temps de Quick et de ses composantes a une signification pronostique grave.

7°) Sur le plan théorique cette étude confirme enfin que la mesure du temps de Quick, tout en possédant une précision certaine, ne saurait prétendre à la rigueur d'un dosage chimique. Il s'agit d'une méthode biologique, soumise comme telle à une certaine incertitude, les réactifs employés n'étant pas chimiquement définis. Les discordances parfois observées entre le taux de l'activité prothrombinique globale et les taux des facteurs la composant illustrent bien ce fait. Elles démontrent qu'il n'y a pas une équation rigoureuse entre l'activité prothrombinique globale et la somme de l'activité des trois facteurs.

Cette dernière notion paraît fondamentale : tout n'a pas encore été dit sur le complexe prothrombinique.

Vu, le Président de thèse :

Professeur CHEVALLIER

Vu le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer.

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. SARRAILH.

- BIBLIOGRAPHIE -

- ALAGILLE D. - HARTMANN L. - FAUVERT R. : Etude analytique du temps de Quick au cours de l'insuffisance hépatique, par les dosages différentiels de la prothrombine, de la proconvertine, et de la proaccéléline. Semaine des Hôpitaux de Paris 30-X-53.
- ALEXANDER B. - DE VRIES A. - GOLDSTEIN R. : Prothrombine A critique of methods for its determination and their clinical significance. New England Journal of Medicine 240-403- 1949.
- AUBERTIN CH. : Leucémie myéloïde chronique dans Encyclopédie médico-chirurgicale 13011 1937.
- BARDET C. : Le syndrome hémorragique des leucoses aigües Thèse Lyon 1950.
- BERNARD J. : Maladies du sang . Flammarion 1948.
- BIGGS R. - MAC FARLANE R.G. : Human blood coagulation and its disorders. Blackwell Scientif. Publication Oxford Fev. 1953.
- BONO N. del . - PASERO G. : Le syndrome hémorragique des leucémies . Anaderno della coagulazione (2) mars 1954.
- CHEVALLIER P. et FIEHRER A. : La coagulation dilution. Communication au 3ème congrès de la société européenne d'hématologie Rome 3 octobre 1951.
- CHEVALLIER P. : Manuel d'hématologie 1949 Fascicule II Editions "heures de France" Paris.
- CHEVALLIER P. : Les hémorragies des leucémies myéloïdes. Bulletin de l'Académie nationale de médecine. n°32 et 33 1953 p.528.
- CHEVALLIER P. - BERNARD J. - BILSKIPASQUIER G. - SAMAMA M. - CERF P. : L'hypoconvertinémie constitutionnelle. Bulletins et mémoires de la société médicale des hopitaux de Paris 17 juin 1955.

- CROIZAT - FAVRE-GILLY : Le syndrome hémorragique des leucémies.
Société médicale des hopitaux de Lyon 22 juin 1948.
- CROIZAT et FAVRE-GILLY : Les aspects du syndrome hémorragique des leucémies .
Le sang n°7 1949 p.417.
- INTROZZI P. - NICOLA P. de : La terapia dei difetti di coagulazione .
Edizione di Mal. malolofica Pavra 1955.
- IZARN P. - MATHIEU M. : L'hypoprothrombinémie des hépatiques.
Sa fréquence, ses causes, sa place dans la pathogénie des hémorragies .
Revue internationale d'hépatologie n°6 1952.
- LANBIN P. : Leucémies lymphoïdes chroniques dans
Encyclopédie médico-chirurgicale 1955.
- MARCHAL G. : Leucémies aiguës dans
Encyclopédie médico-chirurgicale 1951.
- NICOLA P. de : La diagnosi dei difetti di coagulazione.
Pavia Tipografia Viscontea 1954.
- SAMAMA M. : Etude analytique du temps de Quick .
Histoire de la médecine VIII 1955.
- SCALON BRINKHOUS - WARNER - SMITH :
J.A.MA . 112 1898 1939.
- SOULIER J.P. - LARRIEU M.J. : Etude analytique des temps de Quick allongés. Dosage de prothrombine, de proconvertine et de proaccélérine.
Le sang 7 1952.
- THORDARSON O. : Hypoprothrombinämie bei Myeloischer Leukose.
Klinische Wochenschrift 28 juin 1941.
- TEANK A. - SOULIER J.P. - DAUSSET J. : Le syndrome hémorragique des leucémies aiguës .
Semaine des hôpitaux de Paris 22-9-50.

- TABLE DES MATIERES - -----

- Introduction	2
- Temps de Quick et ses composants	3
- Allongement du temps de Quick et sa signification ..	9
- Aspect clinique des hémorragies pouvant être rapportées à un allongement du temps de Quick, et à un déficit en un des 3 facteurs (V, VII, prothrombine vraie).....	10
- Hémorragies des leucoses .Fréquence et clinique	10
- Conceptions actuelles sur le mécanisme des hémor- ragies au cours des leucoses	18
- Les études existants sur le syndrome dysprothrom- bique au cours des leucoses	23
- Etude du temps de Quick et de ses composants au cours de 41 cas de leucoses	24
- Causes du syndrome dysprothrombique au cours des leucoses	32
- Conclusions	38
- Bibliographie.	

